

DE KINDERHUID SPREEKT!

Oplage 1000
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

DE KINDERHUID SPREEKT!

REDE

In verkorte vorm
uitgesproken ter gelegenheid van het
aanvaarden van het ambt van bijzonder
hoogleraar in de Kinderdermatologie
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 16 juni 2006

door

ARNOLD P. ORANJE

ISBN 90-77906-26-6

© Arnold P. Oranje, oratiereeks Erasmus MC
16 juni 2006

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprerecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

‘Rolling Stones gather no moss’

‘El Hombre e character atraviesa mil rios sin majarse los zapatos’

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Mijne Heren leden van het College van Bestuur van de Universiteit,
Mijnheer de Decaan,
Mevrouw, Mijne Heren leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,
Dames en heren, medewerkers van de afdeling Dermatologie en Venereologie
en alle medewerkers van het Erasmus MC - Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis,
Dames en heren van het bestuur van de Stichting Sophia Kinderziekenhuis Fonds,
Zeer gewaardeerde familie, collega's, studenten en overige toehoorders,*

Inleiding

Dat ‘de kinderhuid spreekt!’ zal ik U in het vervolg duidelijk maken. De dermatovenereologie is een deelgebied van de geneeskunde, dat zich bezighoudt met de diagnostiek en de behandeling van ziekten van de huid en de slijmvliezen. Dit vakgebied omvat ook de flebologie, hoewel dat in de naam niet tot uiting komt. Flebologie is een belangrijk onderdeel geworden. Door veroudering van de bevolking is dermato-oncologie eveneens een belangrijk sub - aandachtsgebied. Net zoals de gehele geneeskunde heeft de dermatovenereologie een enorme ontwikkeling doorgemaakt. De specialisatie tot dermatoloog kent vele subspecialisaties, waarbij voor ieder onderdeel specifieke kennis en vaardigheden noodzakelijk zijn. Algemene dermatologie, allergologie, oncologische dermatochirurgie, flebologie, proctologie en venereologie wisselen elkaar in de dagelijkse praktijk van de dermatoloog van patiënt tot patiënt af of van dagdeel tot dagdeel af en vragen ieder om een eigen benadering. De subspecialisatie kinderdermatologie neemt daarbij om meerdere redenen een bijzondere plaats in.^{1,2}

Kinderdermatologie is een jong aandachtsgebied, dat pas in 1975 als zodanig herkend werd. In Mexico werd door Ruiz Maldonado samen met een belangrijke groep anderen de Society for Pediatric Dermatology opgericht. Vanaf 1999 is kinderdermatologie een erkend eigen specialisme in de Verenigde Staten van Amerika en is certificatie vereist. Kinderdermatologie is in de Verenigde Staten een ‘echt’ subspecialisme, in de meeste andere landen niet. De meeste kinderdermatologen in de Verenigde Staten van Amerika zijn kinderarts van origine.

Kinderdermatologie is een specialisme dat gedeeld wordt door kinderartsen en dermatologen. Kennis van de dermatologie is een eerste vereiste, maar basiskennis van de kindergeneeskunde is eveneens essentieel. Dit geldt vooral voor de leeftijdsperiode van 0-5 jaar. Slechts in enkele landen (mondiaal) is kinderdermatologie een apart specialisme.³ De training in kinderdermatologie en de certificatie moeten worden gedefinieerd in de komende jaren. De 'American Academy for Dermatology' heeft een boek gepubliceerd met als titel 'Dermatology Core Curriculum: Pediatric Dermatology'.⁴ In dit boek worden de aandoeningen gerangschikt, die van belang zijn voor de kinderdermatologie.

Kinderdermatologie: het vakgebied

In tegenstelling tot in veel landen, neemt men op velerlei gebied, waaronder de geneeskunde, in de USA en in Zuid Amerika kinderen serieus en beschouwt men ze niet als kleine volwassenen. Recentelijk werd in een editorial in de Lancet met als titel: 'Time to be serious about children's health care' hierop gewezen.⁵ De kinderdermatologie bevindt zich op de scheidslijn van de dermatologie en de kindergeneeskunde. Zowel kinderartsen als dermatologen kunnen zich in de USA specialiseren door middel van een aanvullende opleiding in het andere vakgebied.

De kinderdermatologie verschilt van de adulte dermatologie op een aantal punten. De huid van kinderen heeft een aantal aspecten, die duidelijk verschillen van volwassenen. Bij zuigelingen, in het bijzonder premature zuigelingen, is de doorlaatbaarheid van de huid verhoogd in de eerste levensweken, bij kinderen met atopisch eczeem mogelijk langer. De verhouding van het huidoppervlak ten opzichte van het totale lichaamsvolume is anders. Lokale toepassing van geneesmiddelen kan op de kinderleeftijd sneller tot bijwerkingen leiden dan op de volwassen leeftijd. Een aantal voorbeelden: de lokale toepassing van corticosteroiden vereist bij kinderen (mede afhankelijk van de leeftijd) speciale voorzorgen, linden een lokaal middel ter behandeling van scabiës kan schadelijk zijn voor zuigelingen, het gebruik van retinoiden vereist kennis van de pro's en de contra's op de kinderleeftijd, de dosering van antihistaminica en antibiotica dient aangepast te zijn, het therapeutisch beleid bij congenitale melanocytische naevi vereist voldoende inzicht in de mogelijkheden.⁶

De lichaamsbehaaring is niet volledig op gang gekomen, maar ontwikkelt zich pas in de puberteit. Door deze fysiologische verschillen, maar ook doordat er bij kinderen een andere gevoeligheid voor ziekten bestaat dan bij volwassenen, waardoor een ander spectrum van ziekten zich presenteert, vereist de kinderdermatologie een speciale kennis. Daarnaast vereist het behandelen van kinderen jonger dan 5 jaar een speciale kennis betreffende groei en ontwikkeling. De kinderdermatologie is belangrijk voor de vroegdiagnostiek van genetische syndromen. Vroege herkenning leidt tot preventieve maatregelen. Atopische ziektebeelden vormen een ander belangrijk deel van de kinderdermatologie.

De ontwikkeling van het vakgebied van de kinderdermatologie is stormachtig en verschillende nieuwe aspecten werden vooral de laatste 10-20 jaar opgehelderd. In 1990 is in Engeland de 'British Society for Paediatric Dermatology' opgericht door David Atherton en John Harper. Sinds 1992 bestaat er in Duitsland een 'Gemeinschaft für Pädiatrische Dermatologie' en in 1993 werd in Frankrijk een 'Société Française de Dermatologie Pédiatrique' opgericht. In 1993 is door mij en anderen in Nederland (Rotterdam) een Nederlands-Belgische Vereniging voor Kinderdermatologie (sinds 2006: Nederlandse Vereniging voor Kinderdermatologie) opgericht. Mede-oprichters waren: Roland Koopman, Peter Steijlen, Henk Sillevius Smitt, Flora de Waard-van der Spek en Marleen Goeteyn (België). In 1996 werd door de ESPD (European Society for Pediatric Dermatology) haar 3-jaarlijkse congres in Rotterdam gehouden. Verschillende tekstboeken over kinderdermatologie zijn geschreven. Het eerste verscheen overigens al in 1936 (Mc Kee, Cipollaro). Vooral de laatste 10 jaar zijn er belangrijke aanwinsten in de literatuur verschenen. Ik schreef zelf (met de hulp van Flora B. de Waard-van der Spek) het eerste Nederlandse handboek over kinderdermatologie in 1996 (na eerdere beperktere uitgaven in 1987 en in 1990). Het werd in 2005 gevolgd door een tweede uitgebreidere druk onder redactie van mijzelf en Flora B. de Waard-van der Spek. In 2000 verscheen een Engelstalig tekstboek Kinderdermatologie (Harper, Oranje, Prose, Blackwell Science), waaraan de meeste experts op het gebied van de kinderdermatologie meewerkten. Het wordt in veel landen als naslagwerk gebruikt. Het boek werd bekroond met de 2e BMA (British Medical Association) prijs van 2000.⁷ Inmiddels is er in 2006 een tweede meer uitgebreide druk verschenen.

Kinderdermatologie in Nederland

Huidziekten vormen een belangrijk onderdeel van de pediatrische praktijk, zowel in de eerste- als in de tweedelijns geneeskunde. Afgaande op gegevens uit de Verenigde Staten zal ongeveer 9% van de patiënten op het spreekuur van de kinderarts een huidafwijking als klacht naar voren brengen. Bij 6% van de kinderen is dit een reden van verwijzing door de huisarts. Als de klinische bevindingen in de beoordeling worden betrokken, heeft meer dan 25% van de kinderen een huidafwijking. In de algemene dermatologische praktijk vormen kinderen ongeveer 20% van het patiëntenbestand. Er zijn geen redenen om aan te nemen dat dit in Nederland anders zal zijn.

Het maatschappelijke belang van de kinderdermatologie spitst zich toe op vroegdiagnostiek van ziekteprocessen, preventie van huidziekten en het bewaken van een optimale klinische en psychologische begeleiding van kinderen met chronische huidaandoeningen, zodat zij in geest en lichaam zo gezond mogelijk kunnen worden en kunnen uitgroeien tot gezonde volwassenen. Kinderen zijn de volwassenen van morgen. Als belangrijke onderdelen van de kinderdermatologie met maatschappelijke impact, dienen te worden genoemd:

■ **Genodermatosen.** De klinische vroegdiagnostiek is van groot belang om de

complexe genetische syndromen te ontrafelen en de mogelijkheden van prenatale diagnostiek en diagnostiek op DNA gebied te optimaliseren. Therapie kan, indien mogelijk, vroegtijdig worden ingezet om complicaties zoveel mogelijk te voorkomen. Voorbeelden zijn de DNA-repair syndromen, waarbij in onderzoek en diagnostiek het Erasmus MC een prominente rol vervult.

- **Chronische ernstige inflammatoire aandoeningen** (zoals eczeem en in mindere mate psoriasis). De diagnostiek en preventie zijn belangrijk om te trachten deze aandoeningen zoveel mogelijk in te perken. Optimale therapie dient zo vroeg mogelijk gegeven te worden, waarbij een multidisciplinair centrum kinderallergologie en de begeleiding van kinderen met ernstig eczeem en hun ouders door een 'nurse practitioner' essentieel zijn.
- **Proliferatieve processen** (zoals vasculaire malformaties en hemangiomen, congenitale melanocytaire naevi, mastocytose en histiocytose). Vroegdiagnostiek is essentieel om optimale behandeling of juist non-interventie therapie op het juiste moment te geven.
- **Kinder mishandeling en automutilatie** (fysiek geweld, verwaarlozing, seksueel misbruik, Münchhausen syndroom by proxy). Geestelijke inflammatie heeft invloed op cytokine profielen en beïnvloedt de wondgenezing in negatieve zin.⁸ Differentieel diagnostiek bij vermoedens is een moeilijk terrein, waarbij herkenning van de huidafwijkingen beslissend kan zijn om ook ten onrechte geuite beschuldigingen op tijd te kunnen ondervangen.

Kinderdermatologie in Rotterdam

De kinderdermatologie in het Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis heeft een (inter)nationale voortrekkersrol die sterk tot uitdrukking komt in de topreferente zorgtaak vervulling. Naast een deel routine kinderdermatologie, wordt 'advanced medical care' bedreven. Zowel het aantal beoordelingen van poliklinische patiënten als het aantal klinische consulten is de laatste jaren enorm gegroeid en tegenwoordig vanwege productie-afspraken beperkt. Dit betreft zowel verwijzingen vanuit het 1e, 2e en 3e échelon. Voor meer dan 65% betreffen de consulten het 2e en 3e échelon. Als zodanig heeft de kinderdermatologie Erasmus MC een zwaartepuntfunctie in de topreferente patiëntenzorg, waarbij de meerwaarde vooral ook verkregen wordt door diagnostische expertise bij patiënten, die multidisciplinaire benadering behoeven. Het onderwijs in de kinderdermatologie wordt op verschillende niveaus bedreven. De jaarlijkse cursus Kinderdermatologie, die als missie heeft de samenwerking tussen kinderartsen en dermatologen te vergroten, verheugt zich in een grote belangstelling en wordt in 2007 voor de veertiende keer georganiseerd. De speerpunten van de kinderdermatologie in het Erasmus MC zijn:

- Inflammatie (eczeem, mastocytose en gevolgen van kindermishandeling)
- Chronisch eczeem. Er wordt gewerkt aan een multidisciplinair kinderallergologisch

centrum (opgezet door Johan de Jongste, kinderlongarts, Hans de Groot, allergoloog en mijzelf), dat naar alle waarschijnlijkheid per 1 januari 2007 van start gaat.

- Hemangiomen en vasculaire malformaties. Sinds ruim 10 jaar functioneert de multidisciplinaire werkgroep vasculaire afwijkingen Rotterdam (WEVAR: Peter de Laat, kinderarts, Gerard Madern, kinderchirurg en ikzelf).
- Laserbehandeling.

Het onderzoeksprogramma van de unit Kinderdermatologie heeft veel raakvlakken en dientengevolge zijn diverse samenwerkingsverbanden actief. Er bestaat een samenwerkingsverband met de afdelingen Allergologie, Kindergeneeskunde (algemeen en kinderimmunologie & infectieziekten) en Immunologie inzake onderzoeken op het gebied van atopische ziektebeelden. Atopisch eczeem is vaak de vroegste uiting van het atopie-syndroom. Met de afdelingen Klinische Genetica en Kinderneurologie bestaan faciliterende samenwerkingsverbanden op het gebied van genetische ziektebeelden, die een duidelijk ondersteunend karakter dragen. In multidisciplinaire project/werkgroepen wordt geparticipeerd in onderzoeksprojecten (neurofibromatose en tubereuze sclerose). Landelijk profileert de klinische genetica - kinderdermatologie zorg zich op interuniversitaire samenwerking (Landelijke werkgroep Genodermatosen). Topzorg en daaraan gekoppelde research, alsmede preventie, zijn van groot maatschappelijk belang om het chronisch zieke kind optimaal te behandelen en te begeleiden.

Symptomen aan de huid spelen een belangrijke rol in de diagnostiek van diverse ziekten op de kinderleeftijd. Door huidafwijkingen kunnen kinderen vroeg in hun leven geestelijk beschadigd worden, hetgeen zijn weerslag heeft op de rest van hun leven.

De neonaat⁹

De functie en de effectiviteit van de huid van een pasgeboren kind zijn sterk afhankelijk van de rijpheid van het kind. Premature kinderen worden geboren voor de 37e zwangerschapsweek. De à terme zuigeling heeft een goed ontwikkelde epidermis en dermis. De huid vormt een barrière tussen het milieu interieur en exterieur van het kind. De epidermis van immature kinderen is nog niet volledig ontwikkeld, zodat de barrière functie verminderd is. Dit kan resulteren in dehydratie, instabiliteit van de temperatuur en toxische reacties van lokaal toegepaste middelen. Er is ook een verhoogde kans op infecties. Het stratum corneum bij pasgeborenen heeft een lagere capaciteit om vocht vast te houden dan bij volwassenen. De droge, schilferende huid, die veel pasgeborenen hebben, kan met badolie en emollients behandeld worden. De dermis is anatomisch goed ontwikkeld. Er is slechts een functionele onrijpheid van het zweten zonder belangrijke consequenties voor de pasgeborene. Gevoelszenuwen zijn al aanwezig en functioneel bij pretermen kinderen, zodat zij pijn kunnen voelen.

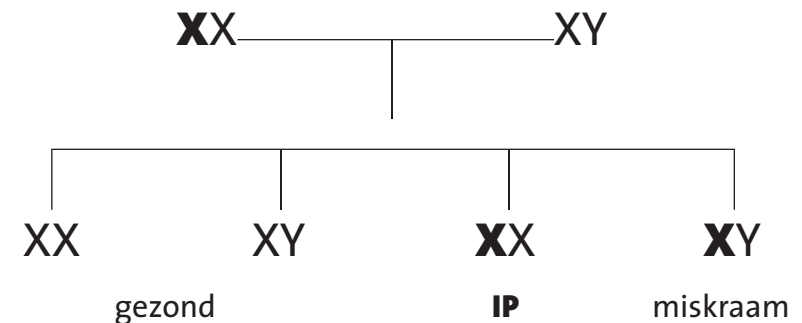
Neonaten en zuigelingen verdienen extra aandacht met name aangaande veiligheidsaspecten. Er zijn in de historie veel ongelukken gebeurd. Het is niet voor niets, dat er een kenniscentrum voor geneesmiddelen bij kinderen is gestart en er een aparte farmacotherapeutische gids voor kinderen in ontwikkeling is.^{10,11}

Incontinentia pigmenti

Incontinentia pigmenti (IP; MIM# 308310) is een zeldzame neurocutane X-dominant overervende aandoening, gekarakteriseerd door typische krulvormige en lineaire patronen in 4 stadia van vesiculeuze, verruceuze en/of gehyper- en later gedepigmenteerde huid.¹² De diverse huidafwijkingen treden in verschillende perioden van het leven op, en de uitingen ervan kunnen sterk wisselen. Naast de huidafwijkingen, hebben patiënten met IP ook vaak oogafwijkingen, tandafwijkingen en neurologische afwijkingen.

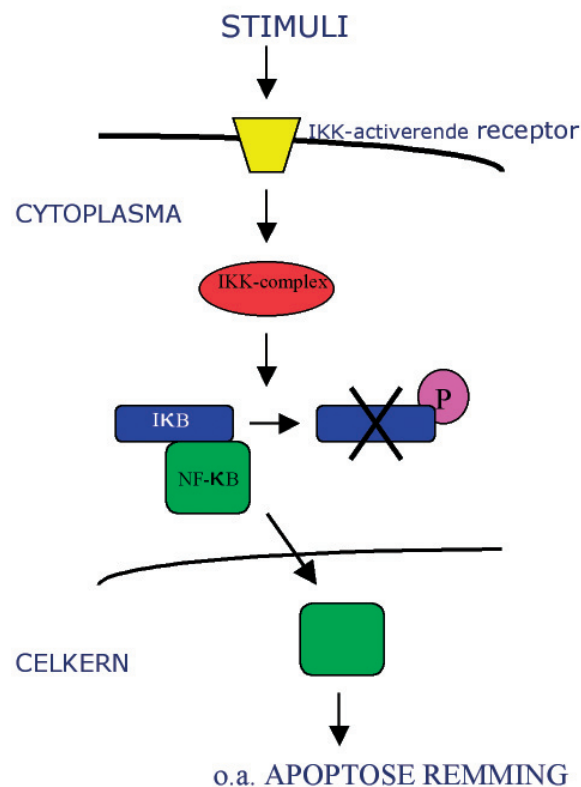
De incidentie van IP wordt geschat op ongeveer 1 op de 50.000 pasgeborenen.¹³ In 40% van de gevallen is er sprake van een de novo mutatie bij de patiënt, de moeder is niet aangedaan. Achttien procent (98%) van de patiënten met IP is vrouwelijk; mannen kunnen IP hebben, maar daarvoor zijn meestal speciale condities vereist. Bij de meeste aangedane jongens is de aandoening echter lethaal. Bij incontinentia pigmenti wordt in ten minste 80% van de gevallen een mutatie in het NEMO-gen aangetoond. NEMO staat voor **N**uclear factor-kappa-B **E**ssential **M**odulator, het eiwit waarvoor het gen codeert. Dit eiwit wordt ook wel de inhibitor-κB-kinase (IKKγ) genoemd.¹⁴ In 90% van de gevallen is er een deletie van exon 4-10 van het gen. De overige 10% van de mutaties is voornamelijk een puntmutatie, dat een voortijdig stopcodon introduceert. NEMO-gen mutaties bij IP veroorzaken veelal het ontbreken van het gehele eiwit. Er is geen verschil in het fenotype van patiënten met de exon 4-10 deletie en met de

andere mutaties. Mildere mutaties in het stopcodon van het NEMO-gen veroorzaken hypohidrotische ectodermale dysplasie (EDA), en EDA samengaan met osteopetrose, lymfoedeem en immuunstoornissen (EDA-ID). Het NEMO-gen is gelegen op het X-chromosoom (Xq28). Dit betekent dat IP geslachtsgebonden overerft (figuur 1). Het NEMO-gen codeert voor het **N**uclear factor-kappa-B **E**ssential **M**odulator eiwit, dat een rol speelt in de NF-κB 'signaling pathway' (signaaltransductie, figuur 2). NF-κB is een transcriptie factor, die de transcriptie van verschillende genen reguleert. Activering van NF-κB beschermt onder andere tegen apoptose. Het NEMO eiwit (IKKγ) maakt deel uit van het IKK (inhibitor κB kinase) complex.¹⁵ Stimulatie door onder andere interleukine (IL)-1, lipopolysaccharide en dubbelstrengs RNA (viraal), activeert de IKK receptor. Dit leidt via IKK activatie tot IκB fosforylering en degradatie. Hierdoor wordt NF-κB vrij gemaakt, dit kan vervolgens de celkern in migreren en activeert daar de transcriptie van verschillende (o.a. apoptose remmende) genen. Naast IP zijn er processen van verschillende aard die via de NF-κB 'pathway' verlopen zoals immunologische, oncogene processen alsmede infecties. Wanneer een vrouw een NEMO-gen mutatie heeft, heeft zij nog een niet-gemuteerd NEMO-gen op haar andere X-chromosoom. Als zij kinderen krijgt, geeft zij één van haar twee X-chromosomen aan haar zoon of dochter door. Zowel zonen als dochters hebben dus 50% kans het X-chromosoom met de NEMO-gen mutatie te erven. Een dochter erft naast het X-chromosoom van haar moeder een X-chromosoom van haar vader. Indien zij de NEMO-gen mutatie van haar moeder erft, heeft zij daarnaast dus ook een niet-gemuteerd NEMO-gen. Een zoon



Figuur 1. Schematische weergave van geslachtsgebonden overerving van een NEMO-gen mutatie. De X en Y geven het X en Y chromosoom weer. De vet gedrukte **X** bevat een gemuteerd NEMO-gen.

erft naast het X-chromosoom van zijn moeder een Y-chromosoom van zijn vader. Indien hij de NEMO-gen mutatie van zijn moeder erft, is dat dus het enige NEMO-gen dat hij heeft.¹²⁻¹⁴ In haar lichaamcellen 'gebruikt' een vrouw maar één van haar twee X-chromosomen. Het tweede X-chromosoom is door middel van 'imprinting' geïnactiveerd. Welk X-chromosoom in welke (groep) cellen actief is, wordt vroeg in de embryonale ontwikkeling bepaald. Het patroon van X-inactivatie (lyonisatie) is willekeurig en verschilt per vrouw. De mate waarin een vrouw met een NEMO-gen mutatie verschijnselen van IP ontwikkelt, is afhankelijk van haar X-inactivatie patroon.



Figuur 2. Schematische weergave van de NF-κB 'signaling pathway'.

Immers, indien in al haar cellen het X-chromosoom met de NEMO-gen mutatie inactief is, zal zij geen enkel verschijnsel van IP hebben.

Omgekeerd, indien in al haar cellen het X-chromosoom met de NEMO-gen mutatie actief is, wordt bij haar geen functioneel NEMO eiwit gemaakt. Dit is niet met het leven verenigbaar. Meestal is bij vrouwen een mengpatroon van X-inactivatie aanwezig. Hierdoor is het klinische beeld van IP bij vrouwen zeer variabel. Het lijkt erop, maar is nog geenszins bewezen, dat de aandoening in de volgende generaties erger verloopt. Bij vrouwen met IP wordt in het bloed altijd een sterk verschoven patroon van X-inactivatie gevonden, met grotendeels cellen waarin de X chromosoom met het gemuteerde NEMO-gen actief is. Een dergelijk verschoven X-inactivatie patroon bij een vrouw waar IP vermoed wordt, is een sterke aanwijzing dat er inderdaad een mutatie in het NEMO-gen aanwezig is. Omdat een man per definitie maar één X-chromosoom en dus maar één NEMO-gen heeft, zijn zonen die de NEMO-gen mutatie van hun moeder erven, meestal niet levensvatbaar. Bij de enkele in de literatuur beschreven jongens met IP is er veelal sprake van extra X-chromosomaal materiaal, zoals bijvoorbeeld bij het Klinefelter syndroom (47,XXY), van mosaïcisme, of van een mildere NEMOgen mutatie.¹²⁻¹⁴

Atopisch eczeem

Atopisch eczeem (constitutieel eczeem) [AD] is een jeukende inflammatoire dermatose met een chronisch recidiverend beloop, die in de meeste gevallen in het eerste levensjaar (80%) ontstaat. De prevalentie betreft minimaal 5 tot maximaal 20% van alle kinderen in westerse landen, waarbij grote verschillen tussen landen en zelfs in landen opvallen.¹⁶ Volgens de meest recente NIPO gegevens is de prevalentie van AD in Nederland minder dan 10%. Bij 80% van de kinderen ontstaan de huidklachten al in het eerste jaar. Ongeveer 40% van de kinderen met AD ontwikkelen astma en 50% allergische rhinitis (hooikoorts).

Kenmerkend is een polymorf beeld met erytheem, squamae, papels, vesikels, exsudaat, crustae, lichenificatie, hyperpigmentatie en hypopigmentatie. Soms zijn echter maar enkele van de genoemde efflorescenties aanwezig. De aard maar vooral de lokalisatie van de afwijkingen is leeftijdsafhankelijk.

De diagnose wordt op basis van anamnese en inspectie gesteld aan de hand van de criteria van Williams et al die in tabel 1 te zien zijn.¹⁷ Deze criteria zijn minder toepasselijk voor kinderen onder de twee jaar. Om deze redenen zijn er auteurs zoals ikzelf die andere criteria gebruiken (criteria van Sampson aangepast door Oranje, zie tabel 2).¹⁸ De pathogenese is uitermate complex. Multipole genetische en omgevingsfactoren zijn bij AD betrokken. De economische kosten voor de samenleving van AD zijn minstens even hoog als die van astma, hetgeen onderstreept hoe belangrijk deze aandoening is.^{19,20}

- De patiënt heeft een jeukende huidaandoening,
- plus drie van de volgende kenmerken:
 - flexurale betrokkenheid van het atopisch eczeem (of wangen van kinderen jonger dan vier jaar)
 - voorgeschiedenis van astma of hooikoorts of anamnestic in de eerste graads familie bij kinderen jonger dan vier jaar
 - droge huid
 - zichtbaar flexuraal eczeem (of eczeem dat de wangen of de strekzijden van de extremiteiten aandoet bij kinderen jonger dan 4 jaar)
 - aanvang van de aandoening onder de leeftijd van twee jaar

Tabel 1. Diagnostische criteria voor atopisch eczeem (Williams et al 1994).¹⁷

Hoofd criteria

- Positieve familie anamnese voor atopisch eczeem
- Jeukende huidaandoening
- Typische gelaatsafwijkingen of op de strekzijden van de armen en de benen
- Het sparen van het luiergebied

Minor criteria

- Xerosis/ichthyosis/hyperlineaire handpalmen
- Periauriculaire fissuren
- Chronische hoofdhuid schilfering
- Perifolliculaire accentuering

Tabel 2. Diagnostische criteria van atopisch eczeem van Sampson bij kinderen <2 jaar (gemodificeerd door Oranje, 1995).^{1,18}

Evaluatie van de ernst van atopisch eczeem

Het gestandaardiseerd vaststellen van de ernst van AD is erg belangrijk ten behoeve van therapie en vergelijkend onderzoek. De 'European Task Force on Atopic Dermatitis' (ETFAD), bestaande uit destijds een 20-tal dermatologen (waaronder Stalder J-F, Taieb A, Kunz B, Gelmetti C, Lever R, Harper JL, ikzelf e.a.), heeft een systeem ontwikkeld op basis van consensus: SCORAD - index. De naam SCORAD staat voor **SCORing Atopic Dermatitis** en werd door mij destijds voorgesteld.²¹ De SCORAD - index combineert informatie betreffende de omvang (uitgebreidheid), de intensiteit en de subjectieve klachten in één formule. Om de omvang van het eczeem vast te stellen, wordt de regel van 9 toegepast. De omvang (A) varieert van 0-100%. De intensiteit (B) van het eczeem wordt bepaald aan de hand van 6 items: erytheem, oedeem, excoriaties,

lichenificatie, natten/korstvorming en droogheid. Elk item krijgt een score van 0, 1, 2 of 3. De beide subjectieve klachten (slapeloosheid en jeuk) worden op een visueel analoge schaal weergegeven. Het maximum van subjectieve klachten (C) is gelijk aan 20. De SCORAD - formule luidt: $A/5 + 7B/2 + C$. De SCORAD - index bedraagt maximaal 103. Het is het meest gevalideerde scoringssysteem anno 2006.²²

Het weergeven van de subjectieve klachten is aan veel variatie onderhevig door bijvoorbeeld sociale en culturele factoren, en daardoor bleek dit minder betrouwbaar te zijn. Om deze reden wordt de voorkeur gegeven aan de objectieve criteria van de SCORAD (de gemodificeerde-objectieve SCORAD)²³. De formule wordt dan: $A/5 + 7B/2$ en de score bedraagt maximaal 83.

Voor de routine praktijk kost het bepalen van de gemodificeerde-objectieve SCORAD teveel tijd (7 minuten). Daarom hebben wij de TIS (three items severity) score ontwikkeld.²⁴ De items die beoordeeld worden, zijn: erytheem, oedeem, en excoriaties (krabeffecten). Elk symptoom wordt wederom 0-3 gescoord. De maximale score bedraagt: 9. Voor elk item kiest men de meest representieve lesie, die tenminste aanwezig moet zijn op 2 lokalisaties, en tenminste 3% in beslag moet nemen (in de praktijk vrijwel nooit een probleem). De TIS - score correleert uitstekend met de objectieve SCORAD (0.8746, $p=0.001$). De TIS - score is een goed instrument voor de dermatoloog in de perifere praktijk, voor de huisarts, maar ook voor onderzoek.²⁵

Atopisch eczeem en voedselallergie

De causale relatie tussen AD en voedselallergie is omstreven. Voedselallergie wordt globaal in circa 20% van de kinderen met AD aangetroffen, vooral onder de leeftijd van 5 jaar en zelfs nog meer onder de leeftijd van 1 jaar.

Atopisch eczeem en therapie op de kinderleeftijd

De algemene aspecten van de behandeling omvatten kort baden en applicatie van emollients.^{1,2} Corticosteroiden lokaal zijn de essentie van de huidige behandeling. Lokale anti-eczemateuze therapie bestaat uit applicatie van een zo mild mogelijk corticosteroid-externum. Bij kinderen jonger dan 1 jaar verdient het aanbeveling alleen corticosteroid-externa te gebruiken van werkingsniveau 1, en bij exacerbatie van niveau 2. Een preparaat van niveau 2 dat sterke werkzaamheid koppelt aan zo min mogelijk bijwerkingen (gunstig werkingsprofiel) verdient de voorkeur. De kans op bijwerkingen is dan vrijwel nihil. Bij kinderen vanaf 6 maanden zal een preparaat van klasse 2 vaak de aangewezen starttherapie zijn; ook zal men dit vaker nodig hebben om het eczeem onder controle te houden. Door corticofobie wordt er vaak te weinig gesmeerd, of zelfs helemaal niet. De vingertip methode ('fingertip-unit method in eczema') is een belangrijk instrument om ouders voldoende corticosteroid te laten aanbrengen.

De behandeling wordt op lange termijn afgebouwd tot 4 tot 2 x per week applicatie van het lokale corticosteroid aangevuld met emollients. Dit noemt men 'Step down

Therapy'. Nieuwe geneesmiddelen zoals pimecrolimus 1% crème of tacrolimus 0.03% of 0.1% zalf zijn veelbelovende opties. Pimecrolimus crème en tacrolimus zalf hebben in tegenstelling tot corticosteroiden geen effect op de dikte van de huid, met name leidt gebruik niet tot huidatrofie. Ook leiden deze middelen niet tot tachyfylixie.

Atopisch eczeem van ernstige aard kan men bij kleine kinderen niet makkelijk met systemische therapie behandelen, vandaar dat naar andere wegen werd gezocht. In 1991 werd door Goodyear e.a. voor het eerst een behandelingsmethode beschreven, waarbij de patiënt gewikkeld werd in natte buisverbanden, de zogenaamde wet-wrap.²⁶ Later werd de ontdekking van deze behandeling geclaimd door Maureen Rogers, die deze al meer dan 10 jaar eerder uitvoerde (Persoonlijke communicatie 2005). Inmiddels is de behandeling geoptimaliseerd en wordt gebruik gemaakt van modernere corticosteroiden en speciaal vervaardigde pyjama's. Bij onvoldoende resultaat raadplegen veel ouders alternatieve genezers. Grote terughoudendheid moet hierbij betracht worden, echter begeleiding kan de ouders helpen bij het maken van de juiste keuzes. Het beste is het zoveel mogelijk in onderling overleg te doen.

Nieuwe ontwikkelingen

Tweelingen studies en familie studies hebben aangetoond dat de predispositie voor atopische ziekten waaronder AD grotendeels erfelijk bepaald is. De meeste genetische studies waren gefocust op immunologische mechanismen, echter recentelijk werd er aandacht geschonken aan een primair epitheliale barrière defect. Filaggrine is een 'sleutel'eiwit dat de einddifferentiatie van de epidermis en de vorming van de huidbarrière bepaalt. Door Colin Palmer e.a. werden twee onafhankelijk van elkaar zijnde loss-of-function genetische varianten (R510X en 2282del4) van het gen coderend voor filaggrine als belangrijke predisponerende factoren voor AD aangetoond.²⁷ Tenminste twee mutaties zijn aangetoond in het gen filaggrine, die bij zeker 10% van de Europese etnische bevolking voorkomen en die belangrijk zijn voor AD en ichthyosis vulgaris.²⁸ Deze relatie verdient verdere bevestiging en onderstreept de sleutelrol van de huidbarrière functie in de ontwikkeling van AD.²⁹ Het verklaart onder andere het belang van het ontstaan van allergie door middel van huidcontact. Het belang van het gebruik van emollients wordt op deze wijze wetenschappelijk ondersteund.²⁹

Aandachtspunten van onderzoek bij atopisch eczeem

Aandachtspunten van onderzoek zijn het vinden van markers om de ernst van AD en therapie-effect van medicamenten te meten. De huidige systemen zijn te weinig objectief en te veel afhankelijk van menselijke factoren. Daarnaast zijn het momentopnamen. Ook is het van belang uit te zoeken in hoeverre bepaalde typen van eczeem wel reageren op bepaalde therapieën en op andere niet. Wat is de invloed van

omgevingsfactoren, defecte barrière functie, immunologische respons en de genetische factoren? Jeuk is prominent bij AD en een oplossing voor het onderdrukken van jeuk is eigenlijk nog niet gevonden. In dit opzicht verdient de rol van de mestcel verdere exploratie.

Tot slot is de vraag of atopie een systeemziekte is, nog steeds niet beantwoord. Is AD dan de cutane uiting van het syndroom of staat het er betrekkelijk los van?

Congenitale melanocytair naevus

Congenitale melanocytair naevi (CMN) komen bij ongeveer 1% van de pasgeborenen voor.³⁰ Als een kind geboren wordt met een grote CMN, is dit een grote schok voor de ouders. Het cosmetisch probleem staat bij de CMN op de voorgrond, echter daarnaast is er een geringe kans op ernstige complicaties zoals maligne ontaarding (maligne melanoom) en neurologische afwijkingen (epilepsie, obstructiehydrocephalus). Beide kansen worden geschat op minder dan 5%.³¹ Ontsierende zichtbare huidaandoeningen zoals een (reuzen) CMN, leiden tot veel problemen bij ouders en kinderen. Zichtbare aandoeningen kunnen tot grote psychische problemen leiden zoals schaamte, gebrek aan zelfvertrouwen, waardoor de kwaliteit van leven ernstig beschadigd wordt.³² Nog meer dan bij volwassenen geldt dat bij kinderen lichamelijk en psychisch functioneren nauw met elkaar verbonden zijn.

De behandeling van CMN vindt bij voorkeur plaats in de eerste levensweken. Bij de reuzen CMN bestaat het beleid uit curettage in de eerste 6 levensweken.³³ Deze techniek is gebaseerd op het feit dat er dan sprake is van een natuurlijke splijtingsrand in de dermis, waarboven zich in de eerste levensweken de met pigment (melanine) beladen naevuscellen bevinden. Na ongeveer 4-6 weken treedt migratie van deze cellen naar de diepte op. Bij kleinere CMN zal chirurgie vaak nog de voorkeur verdienen.³⁴ Lasertherapie is een nieuwe vorm van behandelen, die nauwkeurig gericht is op een bepaald doel. Dit betekent dat er geen onnodige schade aan weefsel wordt aangebracht bij juist gebruik. De lasers die bij uitstek geschikt zijn voor de behandeling van de CMN op de kinderleeftijd zijn de erbium YAG laser of de moderne 'fijn schillende' CO₂ laser.³⁵ De resultaten zijn zeer bemoedigend. De eerder genoemde complicaties zoals maligne ontaarding of neurologische complicaties worden met de genoemde therapie modaliteiten niet voorkomen.

Hemangioom

Het hemangioom is de meest voorkomende benigne tumor bij de zuigeling, waarvan voorheen de nomenclatuur verwarrend en incorrect was.³⁶ In de Engelstalige nomenclatuur spreekt men van 'hemangioma of infancy'. Het hemangioom bestaat uit

immatuur vaatweefsel. Het hemangioom is meestal solitair en ontstaat in de regel in de eerste levensweken.³⁶ De incidentie van het hemangioom kan oplopen tot 10% in het 1e levensjaar. Negentig procent van de hemangiomen ontstaat voor de 4e levensweek.

Het hemangioom komt veel vaker voor bij blanke kinderen, men schat zelfs een factor 10 in vergelijking tot gepigmenteerde kinderen. Ook wordt meestal gesteld dat de geslachtsverhouding vrouw - man 3:2 is. Het hemangioom komt veel vaker voor bij prematuren. Bij het ongecompliceerde hemangioom bestaat de behandeling uit 'wait and watch or see' beleid, hetgeen veel overtuigingskracht behoeft.³⁷

Alarmerende hemangiomen vormen minder dan 10% van het totaal en zijn hemangiomen die door groei structuren bedreigen, of die geassocieerd zijn met andere meestal ernstige afwijkingen. Bij alarmerende hemangiomen bestaat de behandeling in eerste instantie uit corticosteroïden per os (2-3 mg/kg/dag), rond het oog en soms ook rond het oor uit intralesionale therapie met corticosteroïden (combinatie van 3 mg betamethason en 2 mg triamcinolon acetonide). De behandeling berust op empirie en is onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd (niet 'evidence - based').

Ulceratie van het hemangioom in de proliferatie fase is de meest voorkomende complicatie en wordt behandeld met afsluitende of niet verklevende verbandpleisters/gazen. 'Pulsed-dye' laser therapie is een tweede keuze (volgens anderen eerste keuze) bij ulcererende hemangiomen. Voorts is de 'pulsed-dye' lasertherapie zeer geschikt voor de behandeling van vlakke oppervlakkige hemangiomen, en van telangiëctasieën bij de residue lesie van het geïnvolueerde hemangioom.

Aandachtspunten van onderzoek bij hemangiomen

Er zijn veel onbeantwoorde vragen zoals hoe de angiogenese tot stand komt. Waarom groeien hemangiomen pas na de geboorte, waarom komen ze meer voor bij prematuren? Hoe kun je de groei remmen?

Wat is de rol van de placenta? Wat is de rol van hypoxie?³⁸

Mastocytose

Mastocytose is een aandoening die gekenmerkt wordt door lokale proliferaties van mestcellen in de huid en/of in de interne organen.³⁹ De pathogenese van mastocytose is nog steeds niet geheel duidelijk.⁴⁰ Mastocytose bij kinderen verschilt in vele opzichten van mastocytose bij volwassenen. Bij de kindervormen wordt de bij volwassenen meest frequent aangetroffen mutatie Asp-816-Val van de c-kit stamcel receptor in de meeste gevallen niet gevonden. Er worden in een deel van de gevallen andere mutaties gevonden, waarvan de pathogenetische betekenis nog niet altijd duidelijk is.⁴¹ Klinisch onderscheidt men mastocytomen, urticaria pigmentosa, diffuse cutane mastocytose en telangiectasia macularis eruptiva perstans.

Bij kinderen komen vaak solitaire of enkele mastocytomen voor, terwijl die op volwassen leeftijd erg zeldzaam zijn. Mastocytomen verdwijnen vrijwel altijd voor of in de puberteit. Urticaria pigmentosa is de meest voorkomende presentatie van mastocytose, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Kindermastocytose vertoont regressie in ongeveer 2/3 van de gevallen. De regressie is niet altijd volledig. De huidlesies zijn bij kinderen meestal groter in diameter dan bij volwassenen. De omvang en de uitgebreidheid van de lesies correleren waarschijnlijk goed met de ernst van de mastocytose.

Een marker die indicatief is voor de ernst en de systematisatie van de aandoening is de tryptase serumspiegel. Bij normale waarden zijn geen preventieve maatregelen, noch uitgebreid intern onderzoek nodig. Systemische mastocytose is bij kinderen zeer zeldzaam. De behandeling van kindermastocytose is meestal niet nodig. De behandeling van mastocytose bij volwassenen is tot op heden symptomatisch.⁴¹

Geestelijke inflammatie

Door mishandeling en stress in het algemeen kan de wondgenezing vertraagd worden⁴². Dit is in enkele studies aangetoond. Met betrekking tot kindermishandeling speelt de huid een belangrijke signalerende rol. Ook bij kindermishandeling is een multidisciplinair team een vereiste.

Het vastleggen van huidafwijkingen

Het vastleggen van huidafwijkingen in de dermatologie is erg belangrijk. Veel hangt af van de kwaliteit van de foto's. Scholing in het fotograferen is voor alle artsen, in het bijzonder dermatologen, van belang, echter professionele fotografie zal nooit geëvenaard worden. Dit is ook een probleem, dat speelt bij teledermatologie. Door de digitale fotografie is de arts in het bijzonder de dermatoloog zelf in toenemende mate aan het fotograferen geslagen. Professionele fotografie is echter essentieel om afwijkingen optimaal vast te leggen.

Kleuren van de foto's kunnen sterk variëren. Kleur is afhankelijk van je perceptie in de hersenen en van de hoek waaruit je kijkt. Bij het nemen van foto's heeft men veel last van ongewenste kleurinvloed, veroorzaakt door wisselende kleurtemperatuur van het licht, door verschillende huidskleuren en door de 'settings' van de digitale camera of doordat verschillende camera's gebruikt worden. Eventueel kan men dit compenseren met een kleurenkaart, maar ook dat levert onvoldoende standaardisering op. Zwart-wit fotografie zoals gebruikt in de forensische geneeskunde (negatief kleuring) vereffent verschillende kleurverschillen. Onscherpe foto's kunnen onder andere via de 'elliptical marquee tool' (= ovaal selectiekader) geselecteerd worden in het computerprogramma Photoshop. Door middel van andere Photoshop-functies kan het geselecteerde gedeelte van de foto verscherpt worden.

Kinderdermatologie: ontwikkeling

Onderwijs en opleiding

Het onderwijs in de kinderdermatologie dient verder ingebed te worden in de kindergeneeskunde en de dermatologie. Alle dermatologen in opleiding dienen minimaal een stage kinderdermatologie van 6 maanden te volgen. Het streven is deze inbedding nog verder uit te breiden en speciale vervolg stages extra te creëren voor kinderartsen en dermatologen in opleiding, ook voor hen die elders in opleiding zijn. Een actieve rol wordt nagestreefd bij de wetenschappelijke vorming van de arts-assistenten in opleiding tot dermatoloog en zo mogelijk ook van de arts-assistenten in opleiding tot kinderarts. Ook voor huisartsen in opleiding dient de mogelijkheid te bestaan om een aanvullende stage in de kinderdermatologie te volgen.

Onderzoek

Vele vragen rondom atopisch eczeem, mastocytose, hemangiomen en vasculaire malformaties dienen nog beantwoord te worden. De huidige research omvat de studie naar inflammatoire processen bij atopisch eczeem en bij andere aandoeningen zoals mastocytose en bij andere ziekteprocessen. Het speerpunt atopisch eczeem is geïmplementeerd in top klinische zorg, en richt zich op translationele/basale aspecten en preventie programma's. Veel aandacht is besteed aan markers van de ernst van atopisch eczeem en therapie-markers. Het onderzoek zal verder ontwikkeld worden naar meer basale aspecten, waarbij integratie binnen de afdeling Dermatologie wordt nagestreefd. Onderzoek zal echter ook buiten de afdeling in samenwerkingsverband uitgevoerd worden.

De basale research van de afdeling Dermatologie wordt afgestemd met de afdeling Immunologie, waarbij kinderdermatologische projecten zullen aansluiten. Nieuwe onderzoeksprojecten zullen zich meer richten op signaal transductie en 'innate' immuniteit. Aparte vermelding verdient de nieuw op te zetten onderzoekslijn met betrekking tot de vasculaire malformaties en hemangiomen van de huid. Er is nu enig inzicht dat cytokinen en transcriptiefactoren, betrokken bij inflammatoire ziekten, bij vasculaire malformaties en hemangiomen een rol spelen. Ook bij mastocytose, een complex ziektebeeld, speelt signaaltransductie een rol. Nieuwe ontwikkelingen met betrekking tot laser therapie en andere therapeutische mogelijkheden zullen onderzocht worden en zullen de therapie op een hoger plan brengen.

Patiëntenzorg

De patiëntenzorg dient zich te handhaven en verder te ontwikkelen als superregionale tertiaire zorg. Multidisciplinaire teams dienen topzorg te geven op het gebied van eczeem, vasculaire afwijkingen en auto-immuunziekten. Teledermatologie speelt een belangrijke rol in de kinderdermatologie.

Certificatie van de kinderdermatologie

In Europees verband is door de 'Board' van de 'European Society for Pediatric Dermatology' (ESPD) een ontwikkeling ingezet om tot trainingscentra te komen, waar specialistische scholing in de kinderdermatologie wordt gegeven aan dermatologen en kinderartsen. Hiervoor wordt ook ons centrum genoemd. De ESPD streeft bovendien naar certificering van de Kinderdermatologie.

Samenvatting

Kinderdermatologie is een specialisme dat gedeeld wordt door kinderartsen en dermatologen. Kennis van de dermatologie is een eerste vereiste, maar basiskennis van de kindergeneeskunde is eveneens essentieel. Dit geldt vooral voor de leeftijdsperiode 0-5 jaar. Slechts in enkele landen, wereldwijd, is kinderdermatologie een apart specialisme.³ De training in kinderdermatologie en de certificatie moet worden gedefinieerd in de komende jaren. De 'American Academy for Dermatology' heeft het 'Dermatology Core Curriculum: Pediatric Dermatology' gepubliceerd en dat onderstreept het belang van superspecialisatie in de kinderdermatologie.⁴ Zowel in de opleiding tot dermatoloog als in de opleiding tot kinderarts dient aandacht geschonken te worden aan de kinderdermatologie.

Dankwoord

An het einde van mijn rede wil ik graag enkele woorden van dank uitspreken. Ik dank eerst alle anderen die ik nu niet speciaal noem zoals alle collega's in de breedste zin van het Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis alsmede de collega's van de afdeling Dermatologie en Venereologie.

Het college van bestuur, het bestuur van de Stichting Vrienden van Sophia Kinderziekenhuis Fonds van het Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis en de Raad van Bestuur van het Erasmus MC dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen door mij te benoemen als de eerste hoogleraar Kinderdermatologie van Nederland.

Hooggeleerde Frenkel, niet hier aanwezig, dank ik voor de wijze lessen die hij mij heeft bijgebracht. Ik ben er bijna internist door geworden.

Hooggeleerde wijlen Beek, beste Cor, dank ik dat hij mij vroeg dermatoloog te worden en bij hem in opleiding te komen; ook dank ik hem voor zijn betrokkenheid nog nadat hij met emeritaat was.

Hooggeleerde Visser, beste Henk, ik dank je voor de inspiratie die je mij gegeven hebt, ik dank je voor je grote steun die je me vele jaren hebt gegeven.

Hooggeleerde Stolz, beste Ernst, je was een groot voorbeeld voor mij, je was een groot academisch dermatoloog, die het gehele vak in de breedte beheerste. Ik heb veel van je geleerd.

Hooggeleerde Michel, beste Marc, als promotor heb je samen met Ernst mij begeleid en mij een geweldig weerbaar en stabiel mens gemaakt.

Hooggeleerde Büller, beste Hans, woorden schieten mij te kort om jou te bedanken. Zonder jou zou het allemaal anders gelopen hebben.

Hooggeleerde Neumann, beste Martino, ik dank jou voor het realiseren van de leerstoel Kinderdermatologie. Ik vertrouw erop, dat je op positieve wijze de ruimte geeft aan de ontwikkeling van de kinderdermatologie, zodat het zal afstralen op onze afdeling maar ook op de gehele dermatologie.

Weledelzeergeleerde de Waard-van der Spek, beste Flora, ik dank jou voor de samenwerking gedurende de afgelopen 20 jaar in de kinderdermatologie.

Many thanks to John Harper and Neil Prose for their cooperation and friendship in our continuing project 'The textbook of Pediatric Dermatology' during the last 12 years.

Ik dank een aantal mensen die bijzonder voor mij zijn (geweest) zonder dat zij het zelf wisten of slechts ten dele zoals Coen Moulijn, de man met de weergaloze passeerbeweging en fantastische voorzet (de enige linksbuiten met een imitator), Henk Fräser voor zijn onverschrokkenheid en eerlijkheid, Julio Cruz als de onbegrepene, muchas gracias.

Ook dank ik Bas van Toor, die mij voorhield 'een dag niet gelachen is een dag niet geleefd'.

En ik dank Adriaan de Jongh, de rechtsback van HBS (Houdt Braef Stant), voor alle hulp en vriendschap.

Vervolgens dank ik mijn ouders van wie mijn vader dit niet meer heeft mogen meemaken. Mijn moeder heeft ervan genoten.

Tenslotte dank ik Carla, Floris en Marleen voor hun hulp en steun.

De kinderspreker spreekt, zingt en lacht!
Ik heb gezegd.

Referenties

- ¹ Oranje AP, de Waard-van der Spek FB. Handboek Kinderdermatologie. Elsevier Gezondheidszorg, Maarssen, 2005.
- ² Arnold PWP. Kinderdermatologie door de dermatoloog. In: Oranje AP, de Waard-van der Spek FB. Handboek Kinderdermatologie. Elsevier Gezondheidszorg, Maarssen, 2005.
- ³ Oranje AP, Kunz B. Symposium on training demands in Pediatric Dermatology 2001. *Pediatr Dermatol* 2002;19:166-76.
- ⁴ Kanzler MH, Davidson LS, Nordlund JJ, et al. Dermatology Core Curriculum: Pediatric Dermatology. Kendall Hunt, 2001.
- ⁵ Editorial. Time to be serious about children's health care. *Lancet* 2001; 358 (9280):431.
- ⁶ Happle R, Groshans E. Pediatric Dermatology, Springer 1987.
- ⁷ Harper JJ, Oranje AP, Prose NP. Textbook of Pediatric Dermatology. Blackwell Science, London, 2000, tweede ed, 2006.
- ⁸ Woods AB, Page GG, O'Campo P, Pugh LC, Ford D, Campbell JC. The mediation effect of posttraumatic stress disorder symptoms on the relationship of intimate partner violence and IFN-gamma levels. *Am J Community Psychol* 2005;36:159-75.
- ⁹ De Waard-van der Spek FB. De huid van een prematuur en een aterm kind. In: Oranje AP, de Waard-van der Spek FB. Handboek Kinderdermatologie. Elsevier Gezondheidszorg, Maarssen, 2005.
- ¹⁰ Oranje AP, Waard-van der Spek FB de. Topically applied drugs & toxicity in the neonate. In: Pierini AM, Garcia-Diaz de Pierini R, Bustamante RE (eds.), Pediatric Dermatology, The world's reality in the children's skin. Excerpta Medica (international congress series 1073) 1995; 251-5.
- ¹¹ De Hoog M, Offringa M. Databank voor medicijnen bij kinderen. 2006.
- ¹² Oranje AP, Arts WF, Wagner A, van der Hout AH, Simonsz HJ. [From gene to disease; incontinentia pigmenti and the NEMO-gene]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005; 149:1682-5.
- ¹³ Berlin A.L., Paller A.S. Chan L.S. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol*, 2002 ;169-190.
- ¹⁴ Smahi,A., Courtois,G., Vabres,P, et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. *Nature*, 2000; 405:466-72.
- ¹⁵ Aradhya,S., Woffendin,H., Jakins,T., Bardaro,T., Esposito,T., Smahi,A., Shaw,C., Levy,M., Munnich,A., D'Urso,M., Lewis,R. A., Kenwick,S., and Nelson,D.L. A recurrent deletion in the ubiquitously expressed NEMO (IKK-gamma) gene accounts for the vast majority of incontinentia pigmenti mutations. *Hum.Mol.Genet* 2001;10:2171-2179.
- ¹⁶ Williams HC, Robertson C, Stewart A, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 125-38.
- ¹⁷ Williams HC, Burney PGJ, Hay RJ et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1994;131:383-96.
- ¹⁸ Oranje AP. Classification and development of childhood eczema. *Pediatr Allergy and Immunol* 1995; 6(S7):31-35.
- ¹⁹ Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2314-24. *N Engl J Med*. 2005;353(10):1069-70; author reply 1069-70.
- ²⁰ Williams HC. Educational programmes for young people with eczema. *BMJ*. 2006; 22:332(7547):923-4.
- ²¹ European Task Force on Atopic Dermatitis/ Stalder JF, Taieb A (Oranje AP e.a.). Consensus report: severity grading of atopic dermatitis (SCORAD)-index. *Dermatology* 1993;186:23-31.
- ²² Oranje AP, Stalder J-F, Taieb A, Tasset C, Longueville de M, ETAC Study Group. Scoring of atopic dermatitis by SCORAD using a training atlas by investigators from different disciplines. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8:28-34.
- ²³ Kunz B, Oranje AP, Labreze L, Stalder J-F, Taieb A. Clinical validation and Guidelines for the SCORAD-index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1997; 195:10-19.
- ²⁴ Wolkerstorfer A, Waard-van der Spek de FB, Glazenburg EJ, Mulder PGH, Oranje AP. Scoring the severity of atopic dermatitis: three item severity (TIS) score as a rough system for daily practice and as a prescreening tool for studies. *Acta Derm Vener* 1999; 79:356-9.
- ²⁵ Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol*. 2004;140:1513-9. Erratum in: *Arch Dermatol*. 2005;141:381.
- ²⁶ Goodyear HM, Spowart K, Harper JJ. Wet-wrap dressings for the treatment of atopic eczema in children. *Br J Dermatol* 1991; 125: 604.
- ²⁷ Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJD, O'Regan GM, Watson RM, Cecil JE, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Fleckman Ph, Lewis-Jones S, Arsecularatne G, Sergeant A, Munro CS, El Houate B, McElreavey K, Halkjaer LB, Bisgaard H, Mukhopadhyay K, McLean WHI. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature Genetics* 2006; 38:441-6.
- ²⁸ Irvine AD, McLean WH. Breaking the (un)sound barrier: filaggrin is a major gene for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2006; 126(6):1200-2.
- ²⁹ Hudson ThJ. Skin barrier function and allergic risk. *Nature Genetics*, 2006; 38: 399-400.
- ³⁰ Kopf AW, Levine LJ, Rigel DS. Prevalence of congenital nevus like nevi ,nevi spili and cafe-au-lait spots. *Arch Dermatol* 1985; 121:766.
- ³¹ Marghoob AA. Congenital melanocytic nevi. Evaluation and management. *Dermatol Clin* 2002; 20:607-16.
- ³² Koot HM, Peer CD, Waard-van der Spek FB de, Mulder PGH, Oranje AP. Psychosocial sequelae in children with giant congenital melanocytic nevi (GCMN). *Clin & Exp Dermatol* 2000; 25:1-6.
- ³³ De Raeve LE. Treatment of giant congenital melanocytic naevi. In: Harper JJ, Oranje AP, Prose NP. Textbook of Pediatric Dermatology. Blackwell Science, 2006; 2173-77.
- ³⁴ Suzuki H, Anderson RR. Treatment of melanocytic nevi. *Dermatol Ther*. 2005;18(3):217-26.
- ³⁵ Ostertag JU, Quaedvlieg PJ, Kerckhoffs FE, Vermeulen AH, Bertleff MJ, Venema AW, Geer S, Krekels GA. Congenital naevi treated with erbium:YAG laser (Derma K) resurfacing in neonates: clinical results and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2006;154(5):889-95.
- ³⁶ Bruckner AL, Frieden IJ, Esterly NB. Hemangiomas of infancy and other vascular tumours. In: Harper JJ, Oranje AP, Prose NP. Textbook of Pediatric Dermatology, Blackwell Science, 2006.
- ³⁷ Oranje AP, de Laat PCJ, Madern GC. Hemangioom: beleid en therapie. *NTDV* 2006; 16: 164-70.
- ³⁸ Bauland CG, van Steensel MAM, Steijlen PM, Rieu PNMA, Spauwen PHM. The pathogenesis of hemangiomas: a review. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117:29e-34e.
- ³⁹ Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001; 25: 603-625.
- ⁴⁰ Escribano L, Akin C, Castells M, et al. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol* 2002 ; 81: 677-690.
- ⁴¹ Heide R, Tank B, Oranje AP. Mastocytosis in childhood. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 375-381.
- ⁴² Kiecolt-Glaser JK, Loving TJ, Stowell JR, Malarkey WB, Lemeshow S, Dickinson SL, Glaser R. Hostile marital interactions, proinflammatory cytokine production, and wound healing. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:1377-84.